

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TOMUDEX 2 mg poudre pour solution pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TOMUDEX contient 2 mg de raltitrexed par flacon.

Excipient(s) à effet notable:

Chaque flacon contient 0,26 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du cancer colorectal avancé suite à l'échec d'un traitement par 5-fluorouracile et de traitements à base d'acide folique ou chez des patients pour lesquels ces traitements ne sont pas appropriés.

L'association de TOMUDEX avec du cisplatine est indiquée dans le traitement des patients qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie, mais sont porteurs d'un mésothéliome pleural malin inopérable.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Mode d'administration

Pour les instructions concernant la reconstitution et à la dilution du produit avant administration, voir la rubrique 6.6.

##### Posologie

##### **Adultes**

La dose est calculée en fonction de la surface corporelle.

La dose recommandée est de 3 mg/m<sup>2</sup>, administrée par voie intraveineuse dans 50 à 250 ml, soit d'une solution pour injection à 0,9% NaCl, soit d'une solution pour injection à 5% de glucose. Il est recommandé d'administrer la perfusion sur une courte période de 15 minutes. Aucun autre médicament ne peut être mélangé à la perfusion.

Si aucun signe de toxicité n'apparaît, le traitement peut être répété toutes les 3 semaines.

Il n'est pas recommandé de dépasser la dose de 3 mg/m<sup>2</sup> étant donné que des doses supérieures sont associées à une augmentation de l'incidence de la toxicité fatale ou mettant en jeu le pronostic vital.

Avant d'instaurer le traitement et avant chaque administration, des tests détaillés doivent être effectués: détermination de la formule sanguine complète (y compris la formule différentielle et la numération plaquettaire), des transaminases hépatiques, de la bilirubine sérique et de la créatinine sérique.

Avant le traitement, le nombre total des globules blancs doit être supérieur à  $4000/\text{mm}^3$ , le nombre des neutrophiles doit être supérieur à  $2000/\text{mm}^3$  et le nombre des plaquettes doit être supérieur à  $100.000/\text{mm}^3$ .

En cas d'apparition d'une toxicité, l'administration suivante doit être retardée jusqu'à la régression des symptômes ou des signes cliniques de toxicité. Avant que l'administration suivante ne soit autorisée, il faut plus particulièrement que les signes de toxicité gastro-intestinale (diarrhée ou mucosite) et de toxicité hématologique (neutropénie ou thrombocytopénie) aient complètement disparu.

Les patients qui présentent des signes de toxicité gastro-intestinale devront faire contrôler leur formule sanguine, au moins une fois par semaine, pour des signes de toxicité hématologique.

En fonction du degré le plus sévère de toxicité gastro-intestinale et hématologique qui est observée pendant le traitement précédent et lorsque c'est assumé que cette toxicité a complètement disparu, les adaptations de dose suivantes sont recommandées :

- \* réduction de 25% de la dose: chez les patients qui ont une toxicité hématologique de degré 3 de l'OMS (neutropénie ou thrombocytopénie) ou une toxicité gastro-intestinale de degré 2 de l'OMS (diarrhée ou mucosite);
- \* réduction de 50% de la dose: chez les patients qui ont une toxicité hématologique de degré 4 de l'OMS (neutropénie ou thrombocytopénie) ou une toxicité gastro-intestinale de degré 3 de l'OMS (diarrhée ou mucosite).

Dès qu'il est procédé à une réduction de la dose, toutes les doses suivantes doivent être alignées sur cette dose réduite.

En cas de toxicité gastro-intestinale de degré 4 de l'OMS (diarrhée ou mucosite) ou en cas de toxicité gastro-intestinale de degré 3 de l'OMS associée à une toxicité hématologique de degré 4 de l'OMS, le traitement doit être arrêté. Chez les patients présentant une telle toxicité, un traitement symptomatique doit être immédiatement instauré par le biais, entre autres, d'une hydratation intraveineuse et d'un soutien de la moelle osseuse. De plus, les données précliniques indiquent que l'administration de leucovorine (acide folinique) doit également être envisagée. L'expérience clinique acquise avec les autres antimétabolites a montré que la leucovorine peut être administrée par voie intraveineuse toutes les 6 heures à une dose de  $25 \text{ mg}/\text{m}^2$  jusqu'à la disparition des symptômes. Chez ces patients, l'utilisation ultérieure de TOMUDEX n'est pas recommandée. Etant donné que le risque de toxicité fatale ou mettant en jeu le pronostic vital augmente lorsque la dose n'est pas diminuée ou lorsque le traitement n'est pas arrêté en fonction de la toxicité, il est indispensable que le schéma de réduction de la dose soit suivi scrupuleusement.

### *Cisplatine*

Quand il est associé avec TOMUDEX, le cisplatine doit être administré après chaque perfusion de TOMUDEX. La dose recommandée de cisplatine est de  $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ , à injecter en 1 à 2 heures par perfusion intraveineuse. En cas de toxicité, la dose prévue suivante sera remise jusqu'à la régression des signes indiquant une toxicité, comme pour TOMUDEX. Les patients doivent être correctement hydratés avant et après l'administration de cisplatine et peuvent avoir besoin d'une thérapie antiémétique. Pour toute recommandation concernant la posologie et le mode d'administration du cisplatine, il convient de consulter le « Résumé des caractéristiques du produit » de ce médicament.

### **Personnes âgées**

Posologie et administration: voir rubrique "Adultes".

Néanmoins TOMUDEX doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés (voir également rubrique 4.4).

### **Population pédiatrique**

Aucune indication pertinente d'utilisation de TOMUDEX ne s'applique aux enfants.

L'exemption pour la classe des médicaments destinés au traitement de l'adénocarcinome des intestins et du rectum s'applique à TOMUDEX.

TOMUDEX a obtenu une exemption spécifique au produit pour le traitement du mésothéliome pleural chez la population pédiatrique.

### Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une créatinine sérique anormale avant l'instauration du traitement ou avant toute administration ultérieure, une clairance créatinique doit être effectuée ou calculée.

Si la clairance créatinique des patients ayant une créatinine sérique normale ne correspond pas exactement à la clairance créatinique en raison de facteurs tels que l'âge ou une perte importante de poids, la même procédure doit être suivie.

Si la clairance créatinique est  $\leq 65$  ml/min, les adaptations de dose suivantes sont recommandées:

**Tableau 1** : adaptations de dose en cas de insuffisance rénale

| Clairance créatinique (ml/min) | Dose exprimée en pourcentage de 3,0 mg/m <sup>2</sup> | Posologie             |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------|
| > 65                           | 100 %                                                 | toutes les 3 semaines |
| 55 à 65                        | 75 %                                                  | toutes les 4 semaines |
| 25 à 54                        | 50 %                                                  | toutes les 4 semaines |
| < 25                           | traitement non indiqué (voir rubrique 4.3)            | -                     |

### Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Toutefois, étant donné que ce médicament est partiellement excrété par les fèces (voir également rubrique 5.2) et que ces patients ont habituellement un pronostic moins favorable, les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée doivent être traités avec prudence (voir rubrique 4.4).

Bien que l'utilisation de TOMUDEX chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère n'ait pas été étudiée, l'utilisation de TOMUDEX chez les patients présentant un ictère clinique ou une insuffisance hépatique décompensée n'est pas recommandée.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

TOMUDEX (raltitrexed) n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 25$  ml/min).

TOMUDEX ne peut pas être administré aux femmes enceintes, aux femmes susceptibles d'être enceintes pendant le traitement ou aux femmes qui allaitent. Toute éventuelle grossesse doit être exclue avant l'instauration d'un traitement par TOMUDEX (voir rubrique 4.6).

TOMUDEX n'est pas recommandé chez les enfants étant donné que la sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées dans ce groupe de patients.

Il est contre-indiqué d'administrer de la leucovorine (acide folinique), de l'acide folique ou des préparations vitaminées contenant ces agents avec du TOMUDEX (voir rubrique 4.5).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

TOMUDEX ne doit être administré que par ou sous la surveillance d'un médecin expérimenté en chimiothérapie et dans le traitement de la toxicité qui y est liée.

Les patients sous traitement doivent être suivis de manière adéquate de sorte à déceler tout signe d'éventuelle toxicité ou d'effets indésirables (principalement la diarrhée) et à pouvoir immédiatement les traiter (voir aussi rubrique 4.2).

La prudence est de mise chez les patients souffrant de myélosuppression, chez les patients ayant récemment suivi un traitement de radiothérapie étendu et chez les patients affaiblis.

Les patients âgés sont plus sensibles aux effets toxiques de TOMUDEX. Étant donné que la fonction rénale tend à s'altérer avec l'âge et que la clairance plasmatique du raltitrexed est diminuée en cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de raltitrexed chez les patients âgés. Une surveillance adéquate des effets indésirables doit être garantie, en particulièrement des signes de toxicité gastro-intestinale (diarrhée et mucosité) et de myélosuppression (neutropénie, thrombocytopénie, infection), et la dose doit être diminuée et/ou différée si nécessaire.

Étant donné que TOMUDEX est partiellement excrété par les fèces, les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée doivent être traités avec prudence (voir rubrique 5.2).

Le traitement par TOMUDEX n'est pas indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Il faut éviter toute grossesse pendant le traitement, si un des partenaires reçoit TOMUDEX (voir aussi rubrique 4.6).

TOMUDEX est un cytotoxique et doit être administré sur la base des procédures normales prévues pour ce type de médicament (voir rubrique 6.6).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Étant donné qu'ils peuvent interférer sur l'action de TOMUDEX, la leucovorine (acide folinique), l'acide folique et les préparations vitaminiques qui contiennent ces substances ne peuvent pas être administrés immédiatement avant ou pendant l'administration de TOMUDEX.

Les interactions suivantes n'ont pas été rapportées spécifiquement avec Tomudex mais bien avec d'autres produits de chimiothérapie, c'est pourquoi il est conseillé d'utiliser ce produit avec précautions :

- *Vaccin contre la fièvre jaune ; risque de maladie vaccinale généralisée fatale.*
- *Vaccins vivants, risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement fatale. Ce risque est majoré chez les patients déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utilisez un vaccin inactivé lorsqu'il existe.*

Le raltitrexed s'élimine principalement sous forme inchangée par les reins. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques, tels que le cisplatine, pourrait donc entraîner un ralentissement de la clairance du raltitrexed. Cette combinaison doit dès lors être utilisée avec prudence. Si nécessaire, on surveillera attentivement la clairance de la créatinine.

Étant donné que le raltitrexed se lie à 93% aux protéines plasmatiques, une interaction avec les autres médicaments qui se lient également fortement aux protéines est possible. Aucune interaction n'a toutefois été observée *in vitro* avec la warfarine. Des données suggèrent que la sécrétion tubulaire active pourrait contribuer à l'excrétion rénale du raltitrexed. Cet effet pourrait entraîner une interaction potentielle avec d'autres médicaments activement excrétés, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La revue des études cliniques ne montre toutefois aucune interaction clinique significative chez les patients traités simultanément avec du TOMUDEX et des AINS, de la warfarine ou un autre médicament.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel génotoxique, il est conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 8 mois après la dernière dose de raltitrexed.

En raison du potentiel génotoxique, il est conseillé aux patients masculins ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 5 mois après la dernière dose de raltitrexed.

#### Fertilité

Des études de fertilité menées sur des rats ont indiqué que le raltitrexed peut entraîner une altération de la fertilité chez les mâles. La fertilité revient à la normale 3 mois après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de discuter de la préservation de la fertilité avec les patients, hommes et femmes, avant le traitement.

#### Grossesse

TOMUDEX ne peut pas être utilisé pendant la grossesse ni chez les femmes susceptibles d'être enceintes pendant leur traitement (voir rubrique 5.3).

La grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement.

Toute grossesse doit être évitée si l'un des partenaires est traité par TOMUDEX.

#### Allaitement

En raison du risque potentiel de réactions indésirables graves liés au raltitrexed chez les nourrissons allaités, il est conseillé à la mère de ne pas allaiter pendant le traitement par raltitrexed et pendant les 2 mois suivant la dernière dose du traitement (voir également rubrique 4.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Après la perfusion, TOMUDEX peut provoquer un malaise ou une asthénie. La faculté de conduire des véhicules et d'utiliser des machines peut être diminuée si ces symptômes apparaissent.

### **4.8 Effets indésirables**

Comme les autres cytotoxiques, TOMUDEX peut provoquer certains effets indésirables. Il s'agit principalement d'effets réversibles au niveau du tissu hématopoïétique, des enzymes hépatiques et du système gastro-intestinal.

Le tableau suivant indique les effets indésirables pouvant survenir lors du traitement par TOMUDEX.

Les effets indésirables sont classés comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

**Tableau 2 :** Effets indésirables survenant chez les patients traités par TOMUDEX pour un cancer colorectal avancé, listés par classes de systèmes d'organes et fréquence

| Classes de systèmes d'organes                       | Fréquence     | Effet indésirable                                                                  |
|-----------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Infections et infestations                          | Fréquent      | Cellulite<br>Sepsis<br>Syndrome de type grippal                                    |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Très fréquent | Leucopénie (particulièrement la neutropénie) <sup>a b</sup><br>Anémie <sup>a</sup> |
|                                                     | Fréquent      | Thrombocytopénie <sup>a b</sup>                                                    |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition          | Très fréquent | Anorexie                                                                           |
|                                                     | Fréquent      | Déshydratation                                                                     |
| Affections du système nerveux                       | Fréquent      | Céphalées<br>Hypertonie (le plus souvent des crampes musculaires)<br>Dysgueusie    |
| Affections oculaires                                | Fréquent      | Conjonctivite                                                                      |

|                                                         |                        |                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Affections gastro-intestinales                          | Très fréquent          | Nausées <sup>c</sup><br>Diarrhée <sup>d,e</sup><br>Vomissements <sup>c,e</sup><br>Constipation<br>Douleur abdominale |
|                                                         | Fréquent               | Stomatite<br>Dyspepsie<br>Ulcérations au niveau de la bouche                                                         |
|                                                         | Fréquence indéterminée | Hémorragie gastro-intestinale <sup>f,g</sup>                                                                         |
| Affections hépatobiliaires                              | Fréquent               | Hyperbilirubinémie                                                                                                   |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | Très fréquent          | Rash                                                                                                                 |
|                                                         | Fréquent               | Alopécie<br>Prurit<br>Transpiration                                                                                  |
|                                                         | Peu fréquent           | Desquamation                                                                                                         |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques         | Fréquent               | Arthralgie                                                                                                           |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent          | Asthénie <sup>h</sup><br>Fièvre <sup>h</sup><br>Mucosite                                                             |
|                                                         | Fréquent               | Edème périphérique<br>Douleur<br>Malaise                                                                             |
| Investigations                                          | Très fréquent          | Augmentation de AST <sup>i</sup><br>Augmentation de ALT <sup>i</sup>                                                 |
|                                                         | Fréquent               | Perte de poids<br>Augmentation des phosphatases alcalines                                                            |

<sup>a</sup> La leucopénie (particulièrement la neutropénie), l'anémie et la thrombocytopénie, seules ou en association, sont en général légères à modérées, et surviennent au cours de la première ou la deuxième semaine qui suit l'administration avec un retour à la normale au cours de la troisième semaine.

<sup>b</sup> La leucopénie (particulièrement la neutropénie) sévère (degrés 3 et 4 de l'OMS) et la thrombocytopénie (degré 4 de l'OMS) peuvent survenir et peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou s'avérer fatales, particulièrement lorsqu'elles sont associées à des signes de toxicité gastro-intestinale.

<sup>c</sup> Les nausées et les vomissements sont généralement légers (degrés 1 et 2 de l'OMS) et surviennent généralement au cours de la première semaine qui suit l'administration de TOMUDEX. L'administration d'antiémétiques permet de les arrêter.

<sup>d</sup> La diarrhée est le plus souvent légère à modérée (degrés 1 et 2 de l'OMS) et peut survenir à n'importe quel moment après l'administration de TOMUDEX. Des diarrhées sévères (degrés 3 et 4 de l'OMS) peuvent cependant également être observées et être associées à une hématosuppression concomitante, principalement la leucopénie (particulièrement la neutropénie).

Selon la sévérité des effets indésirables, il peut arriver que le traitement doive être interrompu ou que la dose doive être réduite (voir aussi rubrique 4.2).

<sup>e</sup> Les diarrhées et vomissements peuvent être graves et mener à une déshydratation, une hypovolémie et une insuffisance rénale, s'ils ne sont pas traités.

<sup>f</sup> Proviennent de reportages spontanés.

<sup>g</sup> L'hémorragie gastro-intestinale peut être liée à une mucosite et/ou une thrombocytopénie.

<sup>h</sup> L'asthénie et la fièvre ont généralement été légères à modérées, survenant au cours de la première semaine qui suit l'administration de TOMUDEX et sont réversibles.

Une asthénie sévère peut être observée et peut être concomitante à un malaise ou un syndrome de type grippal.

<sup>i</sup> Les augmentations de l'AST et de l'ALT sont le plus souvent asymptomatiques et auto-limitantes lorsqu'elles n'ont pas été associées à la progression de la maladie sous-jacente.

### Mésothéliome pleural malin (en association avec du cisplatine)

**Tableau 3 :** Effets indésirables survenant chez les patients traités par TOMUDEX en association avec le cisplatine pour un mésothéliome pleural malin avancé, listés par classes de systèmes d'organes et fréquence

| Classes de systèmes d'organes                           | Fréquence     | Effet indésirable                                                                              |
|---------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infections et infestations                              | Très fréquent | Infection sans neutropénie                                                                     |
| Affections hématologiques et du système lymphatique     | Très fréquent | Neutropénie                                                                                    |
|                                                         | Fréquent      | Leucopénie                                                                                     |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition              | Très fréquent | Anorexie                                                                                       |
|                                                         | Fréquent      | Déshydratation                                                                                 |
| Affections du système nerveux                           | Très fréquent | Céphalées<br>Étourdissements<br>Neuropathie sensorielle                                        |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe                | Très fréquent | Acouphènes                                                                                     |
|                                                         | Fréquent      | Perte d'audition                                                                               |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  | Très fréquent | Toux, dyspnée, douleur thoracique (de nature ni cardiaque ni pleurétique), Douleur pleurétique |
| Affections gastro-intestinales                          | Très fréquent | Nausées<br>Vomissements<br>Constipation<br>Diarrhée<br>Stomatite/pharyngite                    |
|                                                         | Fréquent      | Douleur abdominale<br>Gastrite                                                                 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | Très fréquent | Alopécie                                                                                       |
|                                                         | Fréquent      | Transpiration, éruption cutanée/desquamation                                                   |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques         | Fréquent      | Arthralgie                                                                                     |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Fatigue<br>Œdème<br>Fièvre en l'absence de neutropénie                                         |
|                                                         | Fréquent      | Perte de poids                                                                                 |

La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (grade CTC 1 ou 2), et les seuls effets indésirables de grade 3 ou 4 survenus chez au moins 5 % des patients étaient des nausées, des vomissements, une fatigue et une dyspnée.

Les anomalies biologiques de grade 3 ou 4 observés chez au moins 5 % des patients étaient une neutropénie (16 %) et une leucopénie (7 %).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

**Belgique** : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be - Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e mail: [adr@fagg-afmmps.be](mailto:adr@fagg-afmmps.be)

**Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 4.9 Surdosage

On ne dispose d'aucun antidote éprouvé sur le plan clinique. En cas de surdosage provoqué par inadvertance ou par administration accidentelle, les données précliniques permettent d'envisager l'administration de leucovorine.

L'expérience clinique avec les autres antimétabolites a montré que la leucovorine peut être administrée toutes les 6 heures par voie IV à une dose de 25 mg/m<sup>2</sup>.

Plus l'intervalle de temps entre l'administration de TOMUDEX et celle de leucovorine est long, plus l'efficacité de ce dernier à contrecarrer la toxicité diminue.

Les symptômes auxquels il faut s'attendre en cas de surdosage sont susceptibles d'être une forme aggravée des effets indésirables attendus après l'administration du médicament.

Les patients doivent donc être étroitement surveillés au niveau de la toxicité gastro-intestinale et hématologique.

Un traitement symptomatique et des mesures de soutien standard doivent être instaurés.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique:** antimétabolites; **code ATC:** L01B A03

Le raltitrexed (TOMUDEX) est un analogue de l'acide folique qui appartient à la famille des antimétabolites. C'est un puissant inhibiteur de l'enzyme thymidylate synthétase (TS).

Comparativement à d'autres antimétabolites tels que le 5-fluorouracile et le méthotrexate, le raltitrexed agit comme un inhibiteur direct et spécifique de la TS.

La TS est une enzyme clé de la synthèse de novo de la thymidine triphosphate, un nucléotide nécessaire à la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'inhibition de la TS conduit à la fragmentation de l'ADN et à la mort cellulaire.

Le raltitrexed entre dans la cellule par le biais d'un transporteur de l'acide folique sous forme réduite et est ensuite largement polyglutaminé par l'enzyme folyl polyglutamate synthétase (FPGS). Ces formes polyglutaminées sont retenues dans la cellule et se révèlent des inhibiteurs encore plus puissants de la TS. La polyglutamination du raltitrexed augmente son efficacité au niveau de l'inhibition de la TS et augmente la durée de l'inhibition de la TS, ce qui entraîne une augmentation de son effet antitumoral.

La polyglutamation pourrait également contribuer à une augmentation de la toxicité liée à la rétention du médicament dans les tissus sains.

Dans de études cliniques réalisées chez des patients souffrant d'un cancer colorectal avancé, TOMUDEX, administré à une dose de 3 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, a montré une activité antitumorale clinique liée à un profil de toxicité acceptable.

Quatre grandes études cliniques ont été réalisées sur l'utilisation de TOMUDEX dans le traitement du cancer colorectal.

Deux des trois études comparatives n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre TOMUDEX et la combinaison de 5-fluorouracile et d'acide folinique en ce qui concerne le délai de survie et une de ces études comparatives a montré une différence statistiquement significative à l'avantage de la combinaison de 5-fluorouracile et d'acide folinique.

Dans toutes les études, TOMUDEX, en monothérapie, s'est avéré aussi efficace que la combinaison de 5-fluorouracile et d'acide folinique en ce qui concerne la réponse objective.

Deux études cliniques ont porté sur l'utilisation de TOMUDEX en association avec un composé du platine pour le traitement de patients qui n'avaient jamais reçu de chimiothérapie, mais étaient porteurs d'un mésothéliome malin. Dans une étude de phase III, la survie globale était statistiquement significativement plus élevée sous TOMUDEX et cisplatine que sous cisplatine seul, et la réponse objective était de 24 %.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse de 3 mg/m<sup>2</sup> aux patients, le profil pharmacocinétique évolue en trois phases: le pic de concentration à la fin de la perfusion est d'abord suivi d'une baisse rapide de la concentration initiale puis d'une phase d'élimination lente.

Pour les paramètres pharmacocinétiques, voir le tableau ci-dessous:

**Tableau 4 : paramètres pharmacocinétiques**

| C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng.h/ml) | Cl<br>(ml/min) | Cl <sub>r</sub><br>(ml/min) | V <sub>ss</sub><br>(l) | t <sub>1/2β</sub><br>(h) | t <sub>1/2γ</sub><br>(h) |
|-----------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 656                         | 1856                            | 51,6           | 25,1                        | 548                    | 1,79                     | 198                      |

N.B. C<sub>max</sub>: concentration plasmatique maximale  
 AUC: aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps  
 Cl: clairance plasmatique  
 Cl<sub>r</sub>: clairance rénale  
 V<sub>ss</sub>: volume de distribution à l'état d'équilibre  
 t<sub>1/2β</sub>: demi-vie de la deuxième phase à l'état d'équilibre  
 t<sub>1/2γ</sub>: demi-vie terminale

Au niveau des différentes doses cliniques testées, les pics de concentration de raltitrexed augmentent de manière linéaire avec la dose.

En cas d'administration répétée à intervalles de 3 semaines, aucune accumulation plasmatique clinique significative de raltitrexed n'a été observée chez les patients ayant une fonction rénale normale.

A l'exception de la polyglutamation intracellulaire prévue, le raltitrexed est excrété principalement sous forme inchangée (environ 50%) dans l'urine.

Le raltitrexed est également excrété par les fèces; environ 15% de la dose radioactive est éliminée sur une période de 10 jours.

Dans une étude réalisée sur du raltitrexed [<sup>14</sup>C] marqué radioactivement, environ la moitié du raltitrexed marqué n'a pas été retrouvée pendant la durée de l'étude, ce qui suggère qu'une partie de la dose de raltitrexed était encore dans les tissus après la fin de la période de test (29 jours), probablement sous la forme de polyglutamates de raltitrexed.

Au jour 29, des traces de raltitrexed marqué ont été détectées dans les globules rouges.

Une insuffisance hépatique légère à modérée entraîne une faible réduction de la clairance plasmatique (moins de 25%).

Une insuffisance rénale légère à modérée (clairance créatinique: 25-65 ml/min) entraîne une réduction significative (environ 50%) de la clairance plasmatique de raltitrexed.

La pharmacocinétique du raltitrexed est indépendante de l'âge et du sexe.  
Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été évalués chez l'enfant.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de tolérance périvasculaire chez l'animal n'ont mis en évidence aucune réaction d'irritation significative.

#### Toxicité aiguë

La LD<sub>50</sub> approximative pour la souris et le rat est de respectivement 875 à 1249 mg/kg et >500 mg/kg. Chez la souris, les doses de 750 mg/kg et plus ont entraîné la mort par intoxication générale.

#### Toxicité chronique

Dans les études sur le rat (étude de 1 mois avec administration continue et étude de 6 mois avec administration intermittente), la toxicité a été complètement liée aux propriétés cytotoxiques du médicament. Les principaux organes cibles ont été le tractus gastro-intestinal, la moelle osseuse et les testicules. Dans des études similaires conduites sur le chien, des doses cumulatives comparables à celles employées en pratique clinique n'ont entraîné, au niveau des tissus prolifératifs, que des effets liés à l'activité pharmacologique. Les organes cibles chez le chien ont donc été comparables à ceux identifiés chez le rat.

#### Mutagenicité

TOMUDEX ne s'est pas révélé mutagène dans le test Ames, ni dans les tests supplémentaires avec *E. coli* ou avec des cellules ovariennes de hamsters chinois. Dans les essais *in vitro* sur lymphocytes humains TOMUDEX a induit une augmentation de l'altération chromosomique. Cet effet s'est amélioré par l'addition de thymidine, confirmant que cet effet est dû aux propriétés anti-métaboliques du médicament. Le test des micronoyaux *in vivo* chez le rat a montré qu'aux doses cytotoxiques, TOMUDEX induit des altérations chromosomiques au niveau de la moelle osseuse.

#### Toxicité de reproduction

Les études de fertilité chez le rat ont montré que TOMUDEX peut induire une réduction de la fertilité masculine. Trois mois après l'arrêt du traitement, la fertilité est revenue à son niveau normal. TOMUDEX a entraîné une mortalité embryonnaire et des anomalies fœtales chez les rates en gestation.

#### Carcinogénicité

Le pouvoir carcinogène de TOMUDEX n'a pas été évalué.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Mannitol, phosphate de sodium dibasique, hydroxyde de sodium et azote.

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution, TOMUDEX, conservé à une température ne dépassant pas 25°C et en lumière du jour, a montré une stabilité chimique d'au moins 24 heures (voir aussi rubrique 6.6).

### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

3 flacons.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

#### **a) Reconstitution**

Chaque flacon contenant 2 mg de raltitrexed doit être reconstitué avec 4 ml d'eau stérile pour injection afin d'obtenir une solution de 0,5 mg/ml.

La solution de TOMUDEX reconstituée peut être conservée au réfrigérateur (2-8°C) jusqu'à 24 heures et ne doit pas être conservée à l'abri de la lumière.

#### **b) Dilution**

La dose adéquate de la solution de TOMUDEX (0,5 mg/ml) doit ensuite être diluée dans 50 à 250 ml, soit d'une solution pour injection à 0,9% de NaCl, soit une solution pour injection à 5% de glucose.

La solution diluée doit être administrée sous la forme d'une perfusion intraveineuse de courte durée sur une période de 15 minutes.

Conformément aux directives établies, il est recommandé de commencer l'administration de la solution diluée le plus rapidement possible après la dilution. La solution diluée doit être utilisée complètement ou détruite dans les 24 heures suivant la préparation de la solution de TOMUDEX. La dilution ne doit pas être protégée de la lumière.

Ni TOMUDEX, ni le solvant, ni les diluants ne contiennent d'agent conservateur antimicrobien. Pour cette raison, TOMUDEX doit être reconstitué et dilué dans des conditions aseptiques.

Les flacons partiellement utilisés ou les dilutions ne peuvent pas être conservés pour être utilisés chez d'autres patients.

Toute injection ou solution non utilisée doit être éliminée de la manière habituellement prévue pour les cytotoxiques.

TOMUDEX doit être manipulé par du personnel formé à cet effet dans des locaux spécialement destinés à la reconstitution de cytotoxiques. Les femmes enceintes ne peuvent pas être au contact de cytotoxiques.

La reconstitution doit de préférence se faire dans un local séparé, par exemple sous un flux laminaire et les surfaces de travail doivent être recouvertes d'un papier jetable, absorbant d'un côté, plastifié de l'autre.

Des vêtements de protection adéquats, y compris des gants de chirurgie à usage unique et des lunettes de protection doivent être portés.

En cas de contact avec la peau, celle-ci doit être immédiatement et abondamment lavée à l'eau.

En cas de contact du médicament avec les yeux, ceux-ci doivent être rincés à l'eau claire en tenant les paupières écartées pendant au moins 10 minutes.

Dans ce cas, un médecin doit être consulté.

Si du produit est renversé, les taches doivent être éliminées suivant les procédures habituelles.

Les déchets doivent être incinérés conformément aux pratiques relatives à la manipulation des agents cytotoxiques.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hospira Benelux BV  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE177825

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation: 16/12/1996

Date de dernier renouvellement:

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

08/2026

Date d'approbation AFMPS : 08/2026

BEL 26H26